

● مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دوره شانزدهم، شماره ۴، ص ۳۹۹-۴۰۴، ۱۳۸۸

مقاله موردی

درمان موفقیت آمیز ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک پورپورا مقاوم به درمان با رتوکسی مب، یک مونوکلونال آنتی بادی

دکتر محمد پدram*^۱، دکتر افشین فتحی^۲

خلاصه

بیشتر موارد ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک پورپورا به وجود یک اتوآنتی بادی علیه ADAMTS13 که یک متالوپروتئاز شکننده مولتی مرهای خیلی بزرگ فاکتور ون ویلبراند می باشد نسبت داده می شود. تجمع مولتی مرهای خیلی بزرگ فاکتور ون ویلبراند و پلاکت ها در عروق باعث آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک شده و آن هم نهایتاً منجر به کاهش خون رسانی به ارگان ها می شود. بیشتر بیماران به تعویض پلاسما با جایگزینی متالوپروتئاز کاهش یافته و خارج کردن مهارکننده های موجود در گردش خون پاسخ می دهند. با این حال تعدادی از بیماران (۲۰-۱۰٪) ممکن است تنها به تعویض پلاسما پاسخ ندهند، بنابر این امروزه توجه به استفاده از رتوکسی مب که یک مونوکلونال آنتی بادی علیه B-cell و تضعیف کننده جدید سیستم ایمنی است معطوف شده است. بیمار معرفی شده در مقاله حاضر یک پسر دوازده ساله مبتلا به TTP شدید و مقاوم به درمان با تعویض پلاسمای مکرر و دوز بالای کورتیکواستروئید است که با اضافه کردن رتوکسی مب به رژیم درمانی پاسخ بالینی داده و بیماری وی کنترل شده است. بنابر این در درمان TTP مقاوم به درمان استفاده از رتوکسی مب به همراه تعویض پلاسما می تواند مفید واقع شده و پاسخ بالینی طولانی مدت ایجاد کند.

واژه های کلیدی: ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک پورپورا، درمان، رتوکسی مب

۱- استاد، فوق تخصص بیماری های خون و سرطان کودکان، مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی اهواز ۲- دستیار فوق تخصصی بیماری های خون و سرطان

کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اهواز

* نویسنده مسؤول، آدرس: مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی، اهواز • آدرس پست الکترونیک: m_pedram_2007@yahoo.com

پذیرش مقاله: ۱۳۸۸/۳/۲۰

دریافت مقاله: ۱۳۸۸/۱/۲۴

مقدمه

ترومبوسیتوپنیک ترومبوسیتوپنیک پورپوریا یا TTP (Thrombotic thrombocytopenic purpura) سندرمی است که به دلیل تجمع مولتی‌مرهای خیلی بزرگ فاکتور ون‌ویلبِراند یا UL-VWF (ultralarge von willebrand factor) و پلاکت‌ها در داخل عروق و ایجاد میکروآنژیوپاتییک همولیتیک آنمی در نتیجه کمبود متالوپروتئاز ADAMTS13 (A disintegrin and metalloprotease with a thrombospondin-like domain) که یک شکننده مولتی‌مرهای خیلی بزرگ فاکتور ون‌ویلبِراند می‌باشد به وجود می‌آید. قبل از پیدایش راه‌های درمانی، TTP یک بیماری کشنده بوده و بیشتر از ۹۰٪ مرگ و میر داشت ولی با استفاده از تعویض پلاسما به یک بیماری قابل درمان تبدیل شده است (۱ و ۲). با این حال مواردی از TTP به تعویض پلاسما مقاوم بوده و تهدیدکننده حیات بیمار می‌باشد، چرا که هنوز راه درمانی مناسب برای این موارد ارائه نشده است (۳).

امروزه برای درمان موارد TTP مقاوم به تعویض پلاسما که ۲۰-۱۰٪ موارد را شامل می‌شود، توجه به استفاده از رتوکسی‌مب که یک مونوکلونال آنتی‌بادی علیه CD20 است جلب شده است (۴).

از آن جایی که اندازه‌گیری متالوپروتئاز ADAMTS13 و مهارکننده آن در هر آزمایشگاهی مقدور نمی‌باشد تعیین دقیق نوع TTP معمولاً مقدور نبوده و این قضیه برنامه‌ریزی درمانی، برای درمان موارد مقاوم را مشکل‌تر می‌نماید.

گزارش مورد

بیمار پسر دوازده ساله‌ای است که بدون سابقه خاصی با استفراغ شدید، درد پهلوی و پتشی و پورپورا و پررنگ شدن ادرار مراجعه کرد. هنگام پذیرش علائم حیاتی بیمار طبیعی بود و در معاینات انجام شده غیر از پتشی و پورپورا یافته خاصی نداشت. کبد و طحال قابل لمس نبوده و لنفادنوپاتی

هم نداشت. در شمارش سلولی به عمل آمده بیمار دچار ترومبوسیتوپنی شدید و آنمی بود و با تشخیص اولیه TTP متیل پردنیزولون و IVIG جهت از دست ندادن وقت برای وی شروع شد.

در آزمایشات تکمیلی، اسپیراسیون مغز استخوان بیمار، فعال گزارش شد و در اسمیر خون محیطی بیمار هلمنت سل (Helment)، شیسیتوسیت (Schistocytes)، گلبول‌های قرمز قطعه‌قطعه شده و اشکالی شبیه سیکل سل مشاهده گردید و در ادرار بیمار پروتئینوری، هموگلوبینوری، همآچوری و کست هیالین گزارش شد. امکان اندازه‌گیری متالوپروتئیناز ADAMTS13 و مهارکننده آن وجود نداشت و به علت نداشتن علائم عصبی و تب موارد تشخیصی برای تشخیص TTP کافی نبود. روز دوم بستری سیکل پرب منفی، الکتروفورز هموگلوبین طبیعی، تست کومبس منفی و آنزیم‌های کبدی طبیعی گزارش شد. در سونوگرافی، افزایش اکوی پارانشیم کلیه‌ها تا گرید ۱ داشت و در سایر آزمایشات به شرح زیر بود:

BUN=91mg/dl	Cr=1.1mg/dl	ESR=25mm/1h
Retic=1.2%	ASO=2+	CRP=2+
RF=Neg	G6PD=Nor	LDH=3221u/l
Hb=7.2g/dl	WBC=6.6×10 ³	RBC=2.9×10 ⁶ /ml
MCV=78fl	PLT=23×10 ³ /U1	TBil=3.9mg/dl

با توجه به آزمایشات، به‌خاطر وجود شیسیتوسیت و هلمنت سل و گلبول‌های قرمز قطعه‌قطعه شده در لام خون محیطی و افت پلاکت و هموگلوبین، ادرار فعال، افزایش اکوی پارانشیم کلیه، عدم وجود تب و علائم عصبی برای بیمار سندروم همولیتیک اورمیک (HUS: Hemolytic-Uremic Syndrome) مطرح شد. ولی به دلیل سن بالا و عدم کاهش حجم ادرار و عدم افزایش واضح در میزان اوره و کراتینین تشخیص HUS تا حدودی زیر سؤال رفت. تا این که روز پنجم بستری بیمار دچار تشنج و افت سطح هوشیاری شد و با ظاهر شدن علائم عصبی با تشخیص

نهائی TTP بعد از تعیبه کاتتر ساب کلاوین برای بیمار تعویض پلاسما با حجم ۵۰۰ سی سی در روز شروع شد. تشنج با فنی توین کنترل و CTscan مغزی، طبیعی گزارش شد.

روز دهم درمان بیمار دچار افزایش PT, PTT شد. و به دلیل عدم اصلاح آن با دریافت FFP (Fresh frozen plasma) با احتمال کمبود فیبرینوژن تحت درمان با کرایوپرسیپیتایت قرار گرفته و PT, PTT اصلاح شد. این مسأله در طی یک ماه بستری سه بار تکرار گردید. در اواخر هفته دوم بستری بیمار مجدداً دچار سردرد شدید و استفراغ جهنده شد که CTscan مغزی شد که باز هم طبیعی بود.

در هفته سوم بیمار دچار اسهال شدید و تب شده که با مترونیدازول کنترل گردید. در طی بستری بیمار کلاً کاهش حجم ادرار و افزایش Cr, BUN به طور واضح نداشت و حجم کراتینین بیست و چهار ساعته در محدوده طبیعی بود ولی در عوض بیمار مرتب دچار افت هموگلوبین و پلاکت شد که حداکثر افت پلاکت تا ۳۰۰۰ و حداکثر افت هموگلوبین تا ۳/۸ رسید که تهدید کننده حیات بیمار بود. از هفته سوم به ناچار به بیمار با احتیاط خون و پلاکت تزریق گردید ولی مؤثر واقع نشد به طوری که بیمار تقریباً روزانه پلاکت و خون دریافت می کرد. از هفته چهارم با شک به ایجاد آلوایمونیزیشن (Alloimmunization) متیل پردنیزولون به صورت پالس بیست میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن، روزانه شروع شد ولی میزان پلاکت بین سه تا دوازده هزار نوسان داشت و بهبودی واضح گزارش نشد.

از اواخر هفته چهارم به دلیل تداوم تعویض پلاسما تا شانزده جلسه و عدم افزایش پلاکت و هموگلوبین برای بیمار یک دوز رتوکسی ماب به میزان ۳۷۵ میلی گرم به ازای سطح بدن انفوزیون شد. طی ۲۴ ساعت پلاکت به ۶۰۰۰۰ و

هموگلوبین به ۷/۷ و طی ۴۸ ساعت پلاکت به ۸۹۰۰۰ و هموگلوبین به ۱۰ و طی ۷۲ ساعت پلاکت به ۱۴۳۰۰۰ و هموگلوبین به ۱۱/۴ افزایش پیدا کرد. بیمار برای دریافت دوز دوم مراجعه نکرد ولی در مراجعه دو هفته بعد از قطع درمان پلاکت ۲۴۳۰۰۰ بود و در مراجعات بعدی طی شش ماه کنترل افت پلاکت نداشت.

بحث

TTP سندرمی است با تجمع برگشت پذیر پلاکت در عروق کوچک که باعث کاهش خون رسانی در اعضای مختلف می شود. دو نوع عمده TTP وجود دارد که نوع اول حاد و اکتسابی بوده و به دو زیر گروه خودبخودی (Idiopathic) و ثانویه در زمینه مصرف دارو، عفونت و سایر علل تقسیم می شود. نوع دوم مزمن، ارثی و عود کننده می باشد. در حالت عادی مولتی مرهای خیلی بزرگ UL-VWF از اندوتلیوم عروق تولید می شوند و توسط متالوپروتئاز ADAMTS 13 به مولتی مرهای کوچک تر شکسته می شود. در صورت ایجاد موتاسیون در ژن ADAMTS 13 در نوع ارثی، یا ایجاد اتوآنتی بادی از نوع IgG علیه ADAMTS 13 در نوع اکتسابی و یا به علل ناشناخته در نوع خودبه خودی سطح پلاسمایی ADAMTS 13 پایین آمده و در نتیجه مولتی مرهای خیلی بزرگ UL-VWF تجمع پیدا می کنند و این تجمع پلاکتی در داخل عروق و آنمی همولیتیک میکروانژیوپاتیک ایجاد می شود (۵).

میزان بروز TTP ۴-۱ در ۱,۰۰۰,۰۰۰ نفر تخمین زده می شود و در خانم ها شایع تر بوده و نسبت مرد به زن دو به سه می باشد. اگر چه TTP در کودکان هم دیده می شود ولی پیک سنی آن ۳۰-۴۰ سال می باشد (۶). علایم عمده TTP شامل: آنمی همولیتیک میکروانژیوپاتیک، ترومبوسیتونی، علایم عصبی، تب و اختلالات کلیوی می باشد. درمان اصلی

TTP تعویض پلاسما می باشد، که به میزان ۸۰-۵۰٪ مؤثر است. با تعویض پلاسما علاوه بر جایگزینی ADAMTS 13 آنتی بادی علیه ADAMTS 13 نیز از بدن خارج می شود و در نتیجه در اکثر موارد به تزریق پلاسما ارجحیت دارد. به عنوان درمان کمکی از آسپرین، دیپیریدامول و کورتیکواستروئید نیز می توان استفاده کرد. بعد از اتمام درمان در ۸۲-۲۹٪ موارد بیماری عود می کند و ادامه درمان با داروهایی نظیر آسپرین یا تعویض پلاسما به صورت متناوب در پیشگیری از عود مؤثر نبوده است (۵). داروهای نظیر وینکریستین، سیکلوفسفامید، آزاتیوپرین، سیکلوسپورین و انجام طحال برداری به صورت سیستمیک بررسی نشده است. درمان با رتوکسی ماب با دوز ۳۷۵ میلی گرم به ازای سطح بدن به صورت هفتگی به مدت ۸-۲ هفته در مواردی که سایر اقدامات مؤثر نبوده در درمان TTP مقاوم به درمان موفقیت آمیز بوده است. رتوکسی ماب باعث افزایش سطح ADAMTS 13 و کاهش مهارکننده آن در صورتی که وجود داشته باشد (نوع ثانویه) می شود. بعد از شروع رتوکسی ماب تا زمانی که نیاز باشد تعویض پلاسما ادامه پیدا می کند (۶).

در یک گزارش دو بیمار که TTP مقاوم به درمان داشته اند و به تعویض پلاسما و دوز بالای کورتیکواستروئید و وینکریستین جواب نداده اند به صورت موفقیت آمیز با رتوکسی ماب و ادامه تعویض پلاسما درمان شده اند (۳).

رتوکسی ماب یک آنتی بادی مونوکلونال علیه CD20 می باشد و به صورت پایدار باعث کاهش عملکرد B cell می شود. این دارو به صورت واضح، درمان بیماری های لنفوپرولیفراتیو CD20 مثبت را بهبود بخشیده است و هم چنین در درمان TTP مقاوم به درمان در مواقعی که به دلیل وجود آنتی بادی علیه ADAMTS 13 میزان ADAMTS 13 کاهش شدید داشته، به کار رفته است، و در یک مطالعه،

۲۵ بیمار از ۲۶ بیمار مقاوم به درمان های معمول بهبودی طولانی مدت داشته اند. علاوه بر آن این دارو به عنوان داروی پیشگیری کننده در موارد عود مکرر به دلیل وجود مداوم آنتی بادی علیه ADAMTS 13 به کار می رود (۷).

اگر چه رتوکسی ماب آنتی بادی تولید شده را از بدن خارج نمی کند، ولی با تضعیف سلول های CD20 B مثبت باعث کاهش تولید بعدی آنتی بادی و کنترل بیماری می شود. تعویض پلاسما بلافاصله بعد از تزریق رتوکسی ماب ممکن است مانع تأثیر کامل دارو شود (۴).

در یک گزارش بیماری ۱۹ ماه عود مکرر TTP داشته است و با وجود استفاده از تعویض پلاسما، طحال برداری، سیکلوسپورین، کورتیکواستروئید و وینکریستین بهبودی پیدا نکرده ولی بعد از درمان با رتوکسی ماب و سیکلوفسفامید طی ۱۳ ماه کنترل نیاز به درمان نداشته است (۸).

در بیمار معرفی شده با وجود عدم امکان اندازه گیری سطح پلاسمایی ADAMTS13 و مهارکننده آن، به دلیل عدم پاسخ به درمان با تعویض پلاسما و کورتیکواستروئید به مدت یک ماه و افت شدید پلاکت و هموگلوبین در حد تهدید کننده حیات، برای نجات جان بیمار با در نظر گرفتن احتمال وجود آنتی بادی علیه متالوپروتئیناز ADAMTS 13 از رتوکسی ماب استفاده شد. طی چند روز پلاکت و هموگلوبین بیمار افزایش پیدا کرد و حداقل طی شش ماه کنترل بیمار با وجود عدم دریافت دوزهای بعدی رتوکسی ماب، عود نداشت.

نتیجه گیری

در درمان TTP مقاوم به درمان در صورتی که عامل کاهش ADAMTS 13 وجود مهارکننده باشد می توان از رتوکسی ماب به همراه تعویض پلاسما استفاده کرد و در

رتوکسی ماب علاوه بر تعویض پلاسما برای کنترل بیماری و ایجاد پاسخ طولانی مدت، پیشنهاد می شود.

صورتی که امکان اندازه گیری سطح پلاسمایی ADAMTS13 و مهارکننده آن وجود نداشته باشد و TTP شدید و مقاوم به درمان و تهدیدکننده حیات بیمار باشد، درمان با

Successful Treatment of Refractory Thrombotic Thrombocytopenic Purpura with Rituximab, a Monoclonal Antibody: a Case Report

Pedram M., M.D.^{1*}, Fathi A., M.D.²

1. Professor of Pediatric Hematology and Oncology, Research Center of Thalassemia and Hemoglobinopathies, Ahwaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahwaz, Iran

2. Pediatric Hematology and Oncology Fellowship, Shafa Hospital, Ahwaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahwaz, Iran

* Corresponding author, e-mail: m_pedram_2007@yahoo.com

(Received 13 April 2009

Accepted 10 June 2009)

Abstract

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is mostly attributed to the presence of an autoantibody against ADAMTS-13, a metalloprotease that degrades ultralarge von Willebrand protein multimers. Accumulation of vWF multimers and systemic platelet aggregation lead to microangiopathic thrombosis, hemolytic anemia, and end-organ ischemia. Most patients respond to therapeutic plasma exchange (TPE), which replaces the missing protease and removes the circulating inhibitor. However, some cases (10%-20%) might not respond to TPE alone, and, therefore, interest has been aroused to use the novel immunosuppressive anti-B-cell antibody, rituximab. We report a 12-year old male patient with severe TTP refractory to multiple courses of plasmapheresis and high-dose steroid treatment in whom the combined use of daily plasma exchange and rituximab was associated with clinical resolution of active TTP, and we discuss the benefits and possible timing of combined therapy. Rituximab used with plasma exchange can lead to sustained clinical remission in patients with refractory autoimmune TTP.

Keywords: Thrombotic thrombocytopenic purpura, Treatment, Rituximab

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2009; 16(4):399-401

References

1. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura hemolytic uremic syndrome? *Blood* 2000; 96(4): 1223-9.
2. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura Canadian Apheresis Group. *N Eng J Med* 1991; 325(6): 393-7.
3. Chemnitz J, Draube A, Scheid Ch, Staib P, Schulz A, Diehl v, et al. Successful treatment of severe thrombotic thrombocytopenic purpura with the monoclonal antibody rituximab. *Am J Hematol* 2002; 71(2): 105-8.
4. Darabi K, Berg AH. Rituximab can be combined with daily plasma exchange to

- achieve effective B-cell depietion and clinical improvement in acute autoimmune TTP. *Am j Clin Pathol* 2006; 125(4): 592-7.
5. Wilson D.B. Acquired Platelet Defects. In: Nathan D.G, Orkin, SH,Look AT, Ginsburg D(editors). Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood, 6th ed., Philadelphia, Pennsylvania, Saunders, 2003; P1615.
 6. Lanzkowsky PH, Lipton J, Render A, Sahdev I, Shende A, Arkin S, et al. Manual of Pediatric Hematology and Oncology, Disorders of Platelets, 4th ed., San Diego, ELSEVIER, 2005;PP266-8.
 7. Fakhouri F, Deroure B. Hummel A/A New Treatment For TTP/Nephrol Dial Transplant. 2002; 21: 577-9.
 8. Zheng X, pallera AM, Goodnough LT, Sadler JE,Blinder MA. Remission of chronic thrombotic thrombocytopenic purpura after treatment with cyclophosphamide and rituximab. *Ann intern Med* 2003; 138(2); 105-8.